

本試験では STEP2 において発現した重篤な有害事象により、1.0 µg/kg/分群の実施は一時保留となり、その後の検討で 0.5µg/kg/分までの投与群で麻酔薬としての機能評価が確認できたと判断されたため、1.0 µg/kg/分群の継続は実施されず、1.0 µg/kg/分群としては 1 症例のみで試験は終了された。

以上より申請者は、単回静脈内投与においては 2.0 µg/kg、持続静脈内投与では 0.5 µg/kg/分までの安全性が確認されたと考えること、1.0 µg/kg/分の安全性については、投与された症例が徐脈を認めた 1 例のみであり十分な安全性を確認することはできなかったが、本剤は麻酔科医の厳密な監視下に投与され、有害事象が発生した場合でも対応可能であることから、海外で実施された第Ⅲ相比較臨床試験（添付資料ト-7: USAA3007）と同じ用法・用量で国内第Ⅲ相検証試験（ブリッジング試験: 下記参照）を実施することは妥当と判断したことを説明した。また申請者は有効性について、単回静脈内投与試験で 2.0 µg/kg、持続静脈内投与試験で 0.25 µg/kg/分以上の投与群で気管挿管時の反応が抑制され、皮膚切開時の反応は全ての投与群において抑制されたことから、第Ⅲ相臨床試験は、本剤 1.0 µg/kg を単回静脈内投与後、直ちに本剤 1.0 µg/kg/分（高用量群）又は 0.5 µg/kg/分（低用量群）で麻酔導入を行った場合の気管挿管時の反応を評価し、麻酔維持期には、本剤 0.5 µg/kg/分（高用量群）又は 0.25 µg/kg/分（低用量群）を持続静脈内投与した時の皮膚切開時の反応を評価することが適切と判断したことを説明した。

（3）国内第Ⅲ相試験

1）第Ⅲ相比較臨床試験（添付資料ト-3: 試験番号 GG084-JPN-03<2000年11月～2001年12月>）

静脈麻酔剤プロポフォールを併用した全静脈麻酔（Total Intravenous Anesthesia: TIVA）下で手術を施行する入院患者（目標症例数 180 例）を対象に、本剤の有効性、安全性の検証及び海外で実施された第Ⅲ相比較臨床試験（添付資料ト-7: USAA3007）結果との類似性を検討し、本邦へ海外臨床試験成績の外挿を行うためのブリッジング試験として、無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。なお、海外第Ⅲ相比較臨床試験（添付資料ト-7: USAA3007）とは異なる結果となったため、追加で国内臨床試験が実施され、本申請において本試験はブリッジング試験としては位置づけられていない（審査の概略の「（1）本剤のブリッジング開発戦略について」の項参照）。

用法・用量は、麻酔導入期に本剤 1.0 µg/kg 単回静脈内投与後直ちに 1.0 µg/kg/分（高用量群）又は 0.5 µg/kg/分（低用量群）を持続静脈内投与した。麻酔維持期においては、気管挿管完了 5 分後に、本剤 0.5 µg/kg/分（高用量群）又は 0.25 µg/kg/分（低用量群）に減速し、被験者の血行動態反応、身体反応、自律神経性反応及び筋硬直等を観察しながら投与速度が調節された。また、浅麻酔の徴候（血行動態反応、身体反応及び自律神経性反応）が認められた場合には、本剤 1.0 µg/kg を単回静脈内投与又は投与速度を 2 倍に加速することが可能、血圧の低下及び徐脈がみられた場合は、本剤の投与速度を 50%減速可能と設定された。

総投与症例 167 例（低用量群 84 例（胸部手術 22 例、腹腔内手術 24 例、関節置換術 19 例、背部手術 19 例）、高用量群 83 例（胸部手術 22 例、腹腔内手術 20 例、関節置換術 17 例、背部手術 24 例））の全例が安全性及び有効性（Full Analysis Set: FAS）の解析対象であった。また、治験実施計画書からの逸脱症例は 122 例存在しているが、そのうち主要評価項目に影響を与えるような逸脱 2 例（選択基準違反及び本剤持続静脈内投与量違反各 1 例）を除く 165 例が有効性解析対象（Per Protocol Set: PPS）であった。

主要評価項目である気管挿管後5分以内の気管挿管の刺激による反応率(血行動態[心拍数、血圧]の変動^{††}、身体反応[体動、咳嗽、顔をしかめる、開眼]及び自律神経性反応[流涙、発汗]の発現を基に判定)は、低用量群16.7%(14/84例)、高用量群9.6%(8/83例)であり、低用量群の高用量群に対するオッズ比0.51(95%信頼区間[0.20, 1.32])と、両用量群間での反応率に統計学的有意差は認められなかった($p=0.1659$: Wald検定^{§§})。術式別に比較した場合、胸部手術における反応率は、低用量群40.9%(9/22例)、高用量群9.1%(2/22例)であり、低用量群の高用量群に対するオッズ比0.14(95%信頼区間[0.03, 0.78])と、両用量群間に統計学的有意差が認められたが($p=0.0243$: Wald検定)、腹腔内手術、関節置換術及び背部手術において統計学的有意差は認められなかった。

有害事象は高用量群98.8%(82/83例)、低用量群100%(84/84例)に認められ、死亡例は認められていないが、重篤な有害事象として、術後出血が高用量群で2例、イレウスが低用量群で1例、創部離開、術後膿胸が高用量群で各1例の計5例で認められ、これら全症例で再手術が行われ、発現事象は改善している。なお、いずれも治験責任医師又は治験分担医師により通常の手術行為により起こりうる事象であり、本剤との因果関係は否定されている。

因果関係が否定できなかつた有害事象は高用量群63.9%(53/83例)、低用量群67.9%(57/84例)に認められ、主な事象は、血圧低下、徐脈、嘔気、戦慄等であった。

臨床検査値異常として、血清総蛋白減少81/150例(低用量群44/76例、高用量群37/74例)、ヘマトクリット値減少64/158例(低用量群33/80例、高用量群31/78例)、ヘモグロビン減少63/158例(低用量群31/80例、高用量群32/78例)、赤血球減少63/158例(低用量群32/80例、高用量群31/78例)等が認められたが、特に臨床的に問題となる事象はなかつたと考えられている。

以上より申請者は、胸部、腹腔内、関節置換及び背部等の種々の手術において、本剤を開始時静注速度0.5~1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ とし、挿管後は0.25~0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ で投与したところ、有効性及び安全性に問題なく麻酔を実施できることが確認できたと考える旨を説明した。

2) 第Ⅲ相一般臨床試験(添付資料ト-4: 試験番号GG084-JPN-04<2004年1月~2004年3月>)

吸入麻酔剤セボフルランを併用した全身麻酔下での手術(胸部、腹腔内、関節、背部)を施行する入院患者(目標症例数80例)を対象に、セボフルランにより全身麻酔を施行した際の本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、麻酔導入期に本剤1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回静脈内投与後直ちに0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ を持続静脈内投与し麻酔導入を行う。ダブルルーメンチューブの使用、挿管困難等の気管挿管時に強い刺激が予測される場合は本剤1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ を持続静脈内投与して麻酔導入を行う。麻酔維持期には、気管挿管完了5分後に、本剤の投与速度を0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ に減速し、麻酔維持を行った。投与速度の変更は、2~5分間隔で投与している速度の125~200%の範囲で加速もしくは50~75%の範囲で減速を可能とし、追加単回投与を行う場合には本剤0.5~1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で投与すると設定された。

総投与症例80例(0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 群77例、1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 群3例)全例が有効性(FAS)及び安全性の解析対象であった。

主要評価項目であるセボフルランを併用した麻酔維持期における皮膚切開後5分以内の反応率(血

^{††}: 心拍数>90回/分が1分以上持続又は収縮期血圧が麻酔導入前の基準値より>15 mmHg上昇し、1分以上持続することで判定

^{§§}: 投与群、術式を説明変数としたロジスティックモデルに基づくオッズ比、Wald検定。

行動態〔心拍数、血圧〕の変動、身体反応〔体動、咳嗽、顔をしかめる、開眼〕及び自律神経性反応〔流涙、発汗〕の発現を基に判定)は1.3% (1/80例)であり、この1例は本剤の投与速度が0.25 µg/kg/分、セボフルランの終末呼気濃度が約1.0%の状態では収縮期血圧の上昇により「反応あり」と判断された腹腔内手術の症例であった。また、気管切開後5分以内の気管挿管の刺激による反応率は、0.5 µg/kg/分群で7.8% (6/77例)、1.0 µg/kg/分群で0% (0/3例)であった。

有害事象(臨床検査値異常を含む)は95.0% (76/80例)に認められ、死亡例として、気管支瘻、膿胸により治験薬投与から22日後に死亡した症例(S071、63歳男性)が1例認められたが、原疾患(肺がん)によるものと判断され、本剤との因果関係は否定されている。その他重篤な有害事象は、術後膝窩動脈瘤、術後出血及び吃逆後けいれん各1例が認められたが、手術による影響又は術後の輸液管理が原因であり、いずれも本剤との因果関係は否定されている。

因果関係が否定できなかった有害事象(臨床検査値異常を含む)は71.3% (57/80例)に認められ、主な事象は全治験期間で血圧低下、悪心、徐脈、嘔吐、悪寒及び血中ビリルビン増加等、麻酔導入期で血圧低下及び徐脈等、麻酔維持期で徐脈及び血圧低下等、投与終了後で悪心、嘔吐、悪寒及び血中ビリルビン増加等であった。また、呼吸状態において、呼吸抑制が発現した症例は認められなかったが、SpO₂が90%以下に低下し、低酸素症と判断された症例が1例認められているが、処置により回復し、本剤との因果関係は否定されている。

以上より申請者は、半減期の短い本剤と吸入麻酔剤セボフルランを併用することで、十分な効果を維持しながら良好な麻酔維持が実施できることが確認できたと考える旨を説明した。

3) 第Ⅲ相一般臨床試験(添付資料ト-5: 試験番号 GG084-JPN-05<2004年1月~2004年3月>)

American Society of AnesthesiologistsのPhysical Status分類Ⅲ(ASAⅢ)に分類される経口的気管挿管による全身麻酔を行う患者(目標症例数15例)に対し、本剤及び静脈麻酔剤プロポフォール併用による全静脈麻酔法(TIVA)を施行した際の本剤の有効性及び安全性を検討し、GG084-JPN-03(添付資料ト-3)の試験成績と比較することを目的とし、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、麻酔導入期に本剤1.0 µg/kg単回静脈内投与後直ちに0.5 µg/kg/分を持続静脈内投与し麻酔導入を行う。また、ダブルルーメンチューブの使用もしくは挿管困難等の気管挿管時に強い刺激が予測される場合は、1.0 µg/kg/分を持続静脈内投与して麻酔導入を行う。麻酔維持期には、気管挿管完了5分後に、本剤の投与速度を0.25 µg/kg/分に減速し、麻酔維持を行うと設定された。

総投与症例15例(胸部4例、腹腔内3例、関節置換術4例、背部1例、頸部3例)全例が安全性及び有効性解析対象であった。そのうち0.5 µg/kg/分で麻酔導入された症例は13例、1.0 µg/kg/分は2例であった。1.0 µg/kg/分で麻酔導入した理由は、2例ともダブルルーメンチューブ使用のためであった。

主要評価項目である気管挿管後5分以内の気管挿管の刺激による反応率(血行動態〔心拍数、血圧〕の変動、身体反応〔体動、咳嗽、顔をしかめる、開眼〕及び自律神経性反応〔流涙、発汗〕の発現を基に判定)は、0.5 µg/kg/分群で53.8% (7/13例)、1.0 µg/kg/分群では0% (0/2例)であり、内訳は、血行動態反応が6例、自律神経性反応(流涙)が1例であった。

有害事象(臨床検査値異常を含む)は100% (15/15例)に認められたが、死亡例はなく、重篤な有害事象として、副甲状腺機能亢進状態(再手術)及び肺動脈血栓塞栓症各1例が認められたが、処

置により改善しており、いずれも治験責任医師又は治験分担医師により本剤との因果関係は否定されている。

因果関係が否定できなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は73.3%（11/15例）に認められ、主な事象は血圧低下及び血中乳酸脱水素酵素増加であり、治験期間別では麻酔導入期、麻酔維持期及び投与終了後で血圧低下が認められ、投与終了後においてのみ血中乳酸脱水素酵素増加が認められた。

以上より申請者は、重度の高血圧症や重度の糖尿病等さまざまな合併症を有するASAⅢに該当する患者においても、本剤の投与量を適切に調節することにより、有効かつ安全に麻酔を維持管理できることが確認できたと考える旨を説明した。

（4）海外臨床試験

国内臨床試験を実施するにあたり、用法・用量の設定根拠となった海外での主要な臨床試験成績の概略は以下のようであった。

1）第Ⅱ相臨床試験（添付資料ト-6：試験番号 USA-226<1993年7月～1994年3月>）

整形外科で予定麻酔時間1時間以上の関節鏡下手術を施行する患者（目標症例数 Part 1: 各群2例（計6例）以上、Part 2: 各群12例（計36例）以上）を対象として、Part 1では担当医師及び協力が手順に慣れる機会を提供すること及びプロポフォール併用下で気管挿管時及び皮膚切開時に必要な本剤の用量を推定すること、Part 2ではプロポフォール併用下で、気管挿管時の刺激及び皮膚切開又は関節鏡挿入時の刺激に対する反応に必要な本剤のED₅₀並びにEC₅₀を求めること、本剤とプロポフォール併用投与中の安全性を検討することなどをそれぞれ目的として無作為化非盲検並行群間比較用量反応試験が実施された。

用法・用量は、Part 1の麻酔導入・挿管に関して、本剤はプロポフォールと同時に投与、プロポフォールは目標血液中濃度（1、2又は4 µg/mL）が得られるように持続静脈内投与、本剤はDixon up/down法により投与し、前回投与した患者の反応に基づいて投与量を決定された。各投与群の最初の患者には、プロポフォール目標血液中濃度1、2又は4 µg/mL群に対してそれぞれ1.0、0.5又は0.2 µg/kg/分の投与速度で本剤を持続静脈内投与し、先の患者が反応した場合には0.1 µg/kg/分上昇、反応しなかった場合には0.1 µg/kg/分減少させ、最終患者での投与速度をもってPart 2での導入時における投与速度を決定すると設定された。また、Part 1の麻酔維持に関して、気管挿管後に患者の状態が安定した後、本剤の持続投与を1分間中断し、プロポフォール目標血液中濃度1、2又は4 µg/mL群に対してそれぞれ0.6、0.3又は0.1 µg/kg/分の投与速度で本剤を皮膚切開まで8分間以上持続静脈内投与し、皮膚切開後、浅麻酔に対する反応が発現するまで10分毎に25%ずつ本剤の投与速度を減少、皮膚切開に対する反応など浅麻酔に対応する反応が発現すれば、1 µg/kgを単回静脈内投与し、投与速度を25%上げて対処すると設定された。

また、Part 2では、以下のようにプロポフォールの目標血中濃度に対する本剤の投与量が設定され、前の患者の状況に応じてPart 1と同様に投与量を調節すると設定された。なお、プロポフォールについては手術終了5分前に持続静脈内投与を終了し、本剤については術後、回復室で鎮痛を得るために投与速度を0.05 µg/kg/分に調節し、調節後5分以内に良好な呼吸状態が得られなければ投与の中止が可能、患者が中等度又は重度の疼痛を訴えた場合、0.05 µg/kg/分で本剤の持続静脈内投与の再開が可能と設定された。

群	目標血液中プロポフォール濃度	本剤の投与速度	
		導入・挿管	維持
1	1 µg/mL	1.3 µg/kg/分	0.4 µg/kg/分
2	2 µg/mL	0.5 µg/kg/分	0.2 µg/kg/分
3	4 µg/mL	0.2 µg/kg/分	0.075 µg/kg/分

総投与症例55例（Part 1: 10例（プロポフォール1 µg/mL群4例、2 µg/mL群3例、4 µg/mL群3例）、Part 2: 45例（プロポフォール1 µg/mL群17例、2 µg/mL群14例、4 µg/mL群14例））全例が安全性解析対象であり、Part 1及びPart 2の4 µg/mL群の1例（持続注入装置の故障のため）を除く44例が有効性解析対象であった。

主要評価項目である気管挿管時の刺激による反応率^{***}（血行動態〔心拍数、血圧〕の変動^{†††}、身体反応〔体動、顔をしかめる、開眼〕及び自律神経性反応〔流涙、発汗〕の発現を基に判定）は、プロポフォール1 µg/mL群で24%（4/17例）、2 µg/mL群で43%（6/14例）及び4 µg/mL群で38%（5/13例）であった。気管挿管時の刺激による反応に対する本剤のED₈₀及びEC₈₀は、プロポフォール1 µg/mL群で0.640 µg/kg/分及び35.77 ng/mL、2 µg/mL群で0.255 µg/kg/分及び11.12 ng/mL、4 µg/mL群で0.102 µg/kg/分及び3.46 ng/mLであった。また、皮膚切開又は関節鏡挿入時の刺激による反応率^{***}は、プロポフォール1 µg/mL群で41%（7/17例）、2 µg/mL群で50%（7/14例）、4 µg/mL群で54%（7/13例）であった。皮膚切開又は関節鏡挿入時の刺激による反応に対する本剤のED₈₀及びEC₈₀は、プロポフォール1 µg/mL群で0.385 µg/kg/分及び15.29 ng/mL、2 µg/mL群で0.210 µg/kg/分及び7.34 ng/mL、4 µg/mL群で0.114 µg/kg/分及び3.53 ng/mLであった。

有害事象は、プロポフォール1 µg/mL群で90.5%（19/21例）、2 µg/mL群で94.1%（16/17例）、4 µg/mL群で88.2%（15/17例）に認められたが、死亡及び重篤な有害事象の発現は認められなかった。なお、プロポフォール1 µg/mL群において、規定（0.05 µg/kg/分）より高い投与速度（0.15 µg/kg/分）で投与が行われ、無呼吸が術後鎮痛時に認められた症例があった。また、筋固縮はいずれの群においても認められなかった。

因果関係が否定できなかつた有害事象は、プロポフォール1 µg/mL群で90.5%（19/21例）、2 µg/mL群で88.2%（15/17例）、4 µg/mL群で64.7%（11/17例）に認められ、主な事象は悪寒、悪心、そう痒症及び嘔吐等であった。

臨床検査値異常は、1 µg/mL群で4例（カリウム値上昇1例、カリウム値低下1例、ヘマトクリット値低下1例及び白血球数上昇1例）、2 µg/mL群で1例（白血球数上昇1例）認められたが、特に臨床上問題はないと考えられている（4 µg/mL群での臨床検査値異常発現例はなかった）。

以上より申請者は、プロポフォールの目標血液中濃度が1~4 µg/mLの範囲で、本剤とプロポフォールの相乗作用が認められ、気管挿管時及び皮膚切開時の刺激による反応を80%以上抑制することが可能な組み合わせとして、プロポフォール血液中濃度2 µg/mL及び本剤0.25 µg/kg/分の投与速度が算定されたことを説明した。

2) 第Ⅲ相比較臨床試験（添付資料ト-7: 試験番号 USAA3007<1993年11月~1994年8月>）

^{***}: 国内試験のように具体的に5分以内という規定は設定されていなかったが、実際には5分以内に発現したイベントが集計された。

^{†††}: 心拍数が基準値より15%若しくは90回/分のいずれかを超える上昇又は収縮期血圧が基準値より15%を超える上昇が認められたことで判定

全身麻酔下で手術を施行する入院患者（目標症例数：有効性解析対象集団 160 例以上）を対象に、プロポフォール併用による全静脈麻酔（TIVA）時の本剤の高用量群及び低用量群の有効性と安全性を比較検討することなどを目的として、無作為化二重盲検並行群間比較試験（周術期）及び非盲検試験（術後鎮痛）が実施された。

用法・用量は、麻酔導入期は、本剤 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回静脈内投与後直ちに 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ （高用量群）又は 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ （低用量群）を持続静脈内投与し、投与開始後 6 分以上経過後に気管挿管を実施、麻酔維持期は、気管挿管完了から 5 分後に本剤の投与速度を麻酔導入時の 1/2 に減速し、本剤 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ （高用量群）又は 0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ （低用量群）を持続静脈内投与すると設定された。また、術後鎮痛に関しては、手術終了（最終縫合）時より非盲検下で本剤を 0.05 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 又は 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の速度で投与を開始すると設定された。

総投与症例 178 例（低用量群 90 例、高用量群 88 例）全例が安全性解析対象であり、担当医師とそのスタッフが試験手順に慣れることを目的として組み入れられたパイロット患者 17 例（低用量群 9 例及び高用量群 8 例）を除く 161 例が有効性解析対象（Intent-to-treat: ITT）であった。

主要評価項目である気管挿管後 5 分以内の気管挿管の刺激による反応率（血行動態〔心拍数、血圧〕の変動^{†††}、身体反応〔体動、顔をしかめる、開眼〕及び自律神経性反応〔流涙、発汗、散瞳〕の発現を基に判定）は、低用量群で 25 %（20/81 例）、高用量群で 6 %（5/80 例）であり、低用量群の高用量群に対するオッズ比 0.21（95%信頼区間 [0.07, 0.59]）と、低用量群で有意に高かった（ $p=0.003$: Wald 検定^{§§§}）。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、低用量群で 92.2 %（83/90 例）、高用量群で 96.6 %（85/88 例）に認められ、死亡はなかったが、重篤な有害事象は、高用量群で 3 例（呼吸抑制・チアノーゼ・意識消失 1 例、硬膜外血腫・しびれ感・下肢疼痛 1 例及び心房細動 1 例）、低用量群で 2 例（酸素飽和度低下・無呼吸・呼吸抑制・筋固縮 1 例、低血圧・処置後出血 1 例）の計 5 例で認められた。このうち 2 例については、因果関係ありと判定されている。1 例は高用量群の症例（0619）であり、ラインに残留していた本剤を流し込んだことによる呼吸抑制、チアノーゼ、意識消失が生じたが、15 分以内に改善した症例、もう 1 例は、低用量群の症例（1211）で、酸素飽和度低下、無呼吸、呼吸抑制、期外収縮、筋固縮が生じ、補助換気、ナロキソン投与、サクシニルコリン投与後再挿管し、2 時間後に回復したため抜管した症例であった。その他の症例については、本剤との因果関係は否定されている。

因果関係が否定できなかった有害事象は、低用量群 62.2 %（56/90 例）、高用量群で 84.1 %（74/88 例）に認められ、主な事象は、低血圧、呼吸抑制及び悪心等であった。

以上より申請者は、プロポフォールと本剤を併用した場合、本剤を麻酔導入に 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 又は 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 、麻酔維持に 0.25~0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ で投与することにより、安全性を保ちつつ十分な有効性を発揮することが示されたと考える旨を説明した。

<審査の概略>

（1）本剤のブリッジング開発戦略について

^{†††}: 心拍数>90 回/分が 1 分間以上持続又は収縮期血圧が麻酔導入前の基準値より>15 mmHg 上昇し、1 分間以上持続することで判定
^{§§§}: 投与群、人種（白人、非白人）を説明変数としたロジスティックモデルに基づくオッズ比、Wald 検定

申請当初、申請者は、国内第Ⅲ相比較臨床試験（添付資料ト-3: GG084-JPN-03）の結果から、ブリッジングは成立しており、海外で実施された臨床試験成績を本邦へ外挿することは可能と判断していたことについて、機構は、国内外の第Ⅲ相比較臨床試験（添付資料ト-3: GG084-JPN-03 及び添付資料ト-7: USAA3007）の成績を比較すると、用量反応性に差異が認められていること、本邦で一般的に使用されているセボフルラン等の薬剤と本剤を併用した場合の有効性及び安全性について検討されていないこと、組み入れられた症例の ASA のクラス分類別構成割合が国内外で異なっており、重症患者での本剤の有効性及び安全性が本邦の患者で十分に検討されていないと考えられること、 $t_{1/2}$ や CL に国内外で違いが認められており、本剤投与時の薬物動態パラメータが日本人と外国人で同様であるとは言えないことなどから、申請当初に提示された資料によってブリッジングが成立したとは言えず、本剤を承認するためには、国内で追加の臨床試験を実施することが適切と判断し、申請者に検討を求めた。

申請者は、セボフルランとの併用時及び重症患者での本剤の有効性及び安全性を検討するため、国内で追加臨床試験を実施し、国内第Ⅲ相一般臨床試験（添付資料ト-4: GG084-JPN-04 及び添付資料ト-5: GG084-JPN-05）の結果を追加で提出した。

機構は、追加で提出された臨床試験成績を含めることで、本剤の有効性及び安全性について評価することは可能と判断し、本剤の審査を再開した。

（２）国内臨床試験結果の一般化可能性について

機構は、施設による麻酔方法の差異及び評価に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、麻酔を担当する医師や患者個々によっても麻酔方法の詳細は異なり、施設により全身麻酔方法は画一化されていないのが現状であるが、日本麻酔科学会が勧告している「安全な麻酔のためのモニター指針」に基づき、麻酔開始より患者が完全に覚醒するまで、麻酔技術に熟練した医師が専任で患者の全身状態を十分に監視しながら麻酔管理が実施されていること、国内で実施した臨床試験（添付資料ト-2: 084-02、添付資料ト-3: GG084-JPN-03、添付資料ト-4: GG084-JPN-04、添付資料ト-5: GG084-JPN-05）では、臨床試験を実施した 25 施設において、患者の状態に応じて本剤や併用薬剤をそれぞれ調節しながら、適切な麻酔を実施することができたと考えていること、また多施設共同試験である国内第Ⅲ相比較臨床試験（添付資料ト-3: GG084-JPN-03）について、気管挿管又は皮膚切開時の各用量における反応率を施設別に検討すると、施設ごとの例数が少なく明確に結論づけることはできないが、特定の偏りは認められておらず施設の差（手技の差異）は大きくないものと考えていることを説明した。

機構は、ASA 分類Ⅲの患者を対象とした GG084-JPN-05 試験（添付資料ト-5）は 1 施設（東京女子医科大学病院麻酔科）のみで行われていることから、同試験結果の妥当性とその一般化可能性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、当該臨床試験では麻酔維持期の血圧低下が他の国内臨床試験と比較して多く認められた（麻酔維持期での発現率 添付資料ト-5: GG084-JPN-05 試験 66.7 % (10/15 例) vs 添付資料ト-3: GG084-JPN-03 34.1 % (57/167 例)、添付資料ト-4: GG084-JPN-04 28.8 % (23/80 例)) が、この試験でのみ特異的に発現した副作用は認められず、全ての副作用は適切な処置を行うことで回復したこと、当該試験は 1 施設のみで実施されたが、麻酔を担当した医師は複数（治験責任医師 1 名、治験分担

医師 6 名)であったこと、当該試験は ASA 分類Ⅲの基準に合致するような重症患者を対象としており、手術を実施する上でのリスクを考慮すると、ある一定以上の設備が整った施設で手術を行うことが多いと考えられることなどを説明し、本試験は全身状態の悪い患者を対象としていたが、このような患者でも適切に麻酔管理を行えることが確認され、この結果を一般化することは可能と考えることを説明した。また申請者は、海外臨床試験では ASA 分類Ⅳの患者に本剤を使用した経験も 176 例で得られており、適切な麻酔管理が可能であったことを併せて説明した。

機構は、国内臨床試験で組み入れられた患者の手術部位、術式等は限られており、これら試験結果をもって、市販後に本剤が投与されると考えられる対象集団全体へ一般化することの妥当性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験で対象となった患者集団を、日本麻酔科学会による「麻酔関連偶発症例調査 2000」の調査結果(巖康秀他, 麻酔, 51: 791-801, 2002)と比較したところ、下記のように手術部位等は類似しており、個々の症例における診断名や合併症等からも本邦での代表的な全身麻酔施行患者を網羅していると考えられたこと、国内臨床試験で検討された全ての手術部位において、合併症として高血圧、糖尿病等を罹患した患者が組み入れられていたが、このような患者であっても本剤投与中の血行動態を適切に調節し、安定した血行動態を維持することが可能であったことから、これら試験結果を一般化することは可能であると考えていることを説明した。

麻酔関連偶発症例調査(手術部位別)及び本剤の国内使用経験

手術部位	※1	※2	年間症例数	国内使用経験
胸部(除:心臓・大血管)	開胸 (開胸+開腹)	31,747 (6,174)	37,921 (4.2%)	57 (17.0%)
腹部(除:帝王切開)	開腹(除:帝王切開)	274,645	274,645 (30.4%)	154 (46.0%)
関節	四肢(含:末梢血管)	154,977	154,977 (17.2%)	53 (15.8%)
背部	脊椎	32,433	32,433 (3.6%)	51 (15.2%)
頸部	頭頸部・咽喉頭	132,744	132,744 (14.7%)	4 (1.2%)
頭部	開頭	40,632	40,632 (4.5%)	16 (4.8%)
心臓・大血管	心臓・大血管	33,453	33,453 (3.7%)	0 (0.0%)
帝王切開	帝王切開	30,136	30,136 (3.3%)	0 (0.0%)
その他	胸壁・腹壁・会陰 その他	126,758 39,387	166,145 (18.4%)	0 (0.0%)
合計			903,086 (100.0%)	335 (100.0%)

※1: 日本麻酔科学会による「麻酔関連偶発症例調査 2000」による手術部位

※2: 日本麻酔科学会による「麻酔関連偶発症例調査 2000」による※1に対応する年間症例数(一部改変)

機構は、上記の表でも明らかであるが、産科領域等の国内臨床試験で検討されていない領域が認められていることから、これら領域での本剤の使用について申請者の見解を求めた。

申請者は、産科領域については、本剤は血液胎盤関門を通過することから新生児に対する安全性への影響が考えられるため、添付文書の使用上の注意、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項で治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与する旨を記載して注意喚起していること、心臓外科領域については、GG084-JPN-04 試験(添付資料ト-4)では投与対象となっていたが、結果的に使用経験を得ることはできず、本剤の使用にあたっては慎重な投与が必要と考えているが、海外臨床試験では冠動脈バイパス術施行患者に本剤を使用した場合でも、その他の術式と同様に有効かつ安全であることが確認されていること(添付資料ト-8: USAA3005 試験)、移植領域については、GG084-JPN-05 試験(添付資料ト-5)で副甲状腺の自家移植 2 例で使用経験が得られたのみであるが、本剤の有効性及び安全性に特に差異はないと考えていることなどを説明した。

機構は、国内臨床試験で組み入れられなかった年齢層に本剤を使用した場合に有効性及び安全性に

ついて考察するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験では18歳以下、85歳以上の症例は組み入れられなかったこと、しかしながら、海外臨床試験では0～17歳の被験者437例、66歳以上の高齢者513例（最高90歳）で使用経験が得られており、特に問題はないと考えられたことを説明した。

機構は、本剤使用時の施設間差や対象患者について十分に検討されたとは言えず、特に国内臨床試験で使用経験が得られていないような対象患者での本剤の有効性及び安全性が確立されているとは言えないと考えるが、本剤は全身麻酔下で専門医が使用する薬剤であり、患者の病態を常に監視しながら適宜投与量等が調節されると考えられ、本剤投与時のリスクについては十分に管理可能であり、本剤が適正に使用される限り臨床上特に大きな問題となる可能性は低いと考え回答を了承した。なお、手術部位、術式、ASA分類、年齢層等が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響については、製造販売後調査で引き続き検討する必要があると考える。

(3) 本剤の用量について

機構は、国内前期Ⅱ相臨床試験（添付資料ト-2: 084-02）では血圧低下は用量依存的に認められ、1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ で重篤な徐脈が発現したため、1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 群での投与は最初の1例で中止されているにもかかわらず、国内第Ⅲ相比較試験（添付資料ト-3: GG084-JPN-03）では0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ から1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ を麻酔導入の用量として設定したことの妥当性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内前期Ⅱ相臨床試験（添付資料ト-2: 084-02）で発現した重篤な有害事象（徐脈）は、本剤1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 投与群の最初の1例（腹部術式例）で認められ、当該症例は救済処置薬（アトロピン）の投与により回復し、試験を中止することなく、本剤は手術終了まで投与されたが、治験担当医師により当該事象は本剤の薬理作用による副交感神経を介した徐脈が強く現れたものであり、重篤な有害事象として判定されたことから安全性に配慮して、1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 投与群の実施は当該1例のみで終了したこと、海外第Ⅲ相比較臨床試験（添付資料ト-7: USAA3007）の結果からダブルルーメンチューブを用いた胸部の手術で気管挿管を行う場合には、気管挿管時の刺激による反応を抑制するために1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の投与群を設定する必要があることが示唆されており、国内第Ⅲ相比較臨床試験（添付資料ト-3: GG084-JPN-03）の計画立案時に、被験者の安全性確保の点から1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 投与群を設定する可能性について検討し、①麻酔維持期の用量を麻酔導入期の半量に減速すること、②血圧低下・徐脈の発現に対する対処方法として投与速度を速やかに減速すること等を規定することとし、プロトコルが治験調整委員会です了承されたことを説明した。

また申請者は、気管挿管は全身麻酔下において患者が受ける初めての大きな侵襲刺激であり、安全性が許容できる範囲においてこの侵襲刺激を抑制する事は臨床上重要であり、国内第Ⅲ相比較臨床試験（添付資料ト-3: GG084-JPN-03）の結果、気管挿管時の侵襲が強いダブルルーメンチューブを使用した場合（胸部の手術）の気管挿管時の刺激による反応率は、0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 群で40.9%（9/22例）、1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 群で9.1%（2/22例）と0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の用量では十分に抑制できないことが示されていること、麻酔導入から気管挿管を経て皮膚切開に至るまでに発現する主な副作用はオピオイドの薬理作用に起因する血圧低下、徐脈及び筋硬直であり1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 群でより多くの発現が認められたが（麻酔導入期の副作用発現率 血圧低下0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$: 13.1%（11/84例）vs 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$: 18.1%（15/83例）、徐脈0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$: 8.3%（7/84例）vs 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$: 16.9%（14/83例）、筋硬直0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$: 6.0%（5/84

例) vs 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$: 8.4 % (7/83 例))、これら副作用に対しても投与速度の減速やアトロピン等の薬剤の併用により適切な麻酔管理が可能であると考えられたことなどを述べ、気管挿管時の侵襲が強いと予想される場合には 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の持続静脈内投与が必要と判断したことを説明した。

機構は、単回投与量として 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を選択する妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相臨床試験（添付資料ト-3: GG084-JPN-03、添付資料ト-4: GG084-JPN-04、添付資料ト-5: GG084-JPN-05）では、1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を 30～60 秒かけて単回静脈内投与後、直ちに持続静脈内投与を開始することで本剤の有効性及び安全性が確認できたこと、国内前期第Ⅱ相臨床試験（添付資料ト-2: 084-02）の STEP1 では、2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群で重篤な有害事象（腹膜炎及び急性壊死性膵炎による死亡が 1 例: 本剤との因果関係は否定されている）が認められたが、副作用発現率に統計的な用量依存性は認められておらず ($p=0.358$: CMH 検定)、発現した低血圧、徐脈はいずれも軽度で、処置を施すことなく回復していることから、単回投与量として 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を選択したことは、有効性及び安全性、早期に気管挿管できる点において、妥当と考えていることを説明した。

機構は、最大 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ までを持続投与での最大投与速度と設定した根拠を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、人工呼吸管理下の健康成人を対象とした USA-104 試験（参考資料へ-4）では、本剤 1、1.5、2、4、8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ を用量漸増により持続静脈内投与した結果、人工呼吸管理下においては本剤 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 以上の投与群の全例で意識消失に至ったこと、国内第Ⅲ相比較臨床試験（添付資料ト-3: GG084-JPN-03）では、皮膚切開時から麻酔終了時までの本剤の加重平均静注速度は 0.50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ で、最小 0.06 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 、最大 2.00 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の投与速度で適切な麻酔管理が可能という結果であったこと、また、海外の用法・用量においても、本剤の持続静脈内投与時の最大用量は 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ と設定されていることなどから、人工呼吸管理下においては、本剤の投与速度を最大 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ と設定することは妥当と考えていることを説明した。

機構は、肥満患者の用量設定を実際の体重よりも標準体重に基づいて行うことが望ましいと考える根拠を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、一般に肥満者では非肥満者と比較して、体内における脂肪の割合が高い一方で、筋肉及び水分の割合は低く、血中の遊離脂肪酸、中性脂肪、コレステロール及び α_1 -酸性糖タンパクの濃度が上昇する傾向にあること、本薬は非臨床試験成績より他の臓器・組織に比べて脂肪への移行性は低いことが明らかになっていることから、肥満者では非肥満者と比較して実体重当たりの分布容積は小さいと推察されることを説明した。その上で申請者は、日本肥満学会肥満症診断基準検討委員会による診断基準（松澤 佑次他，日本肥満学会肥満症診断基準検討委員会，*肥満研究*, 6(1): 18-28, 2000）によると、Body Mass Index (BMI) が 25 以上で肥満患者と考えられていることから、実体重に基づき投与量の算出を行った国内第Ⅲ相臨床試験（添付資料ト-3: GG084-JPN-03、添付資料ト-4: GG084-JPN-04、添付資料ト-5: GG084-JPN-05）における BMI 25 以上の患者を検討したところ、血圧低下は、BMI 25 以上 30 未満の患者で 37.1 % (23/62 例)、BMI 30 以上 35 未満の患者で 80.0 % (8/10 例)、徐脈は、BMI 25 以上 30 未満で 22.6 % (14/62 例)、BMI 30 以上 35 未満で 30.0 % (3/10 例) に認められており、BMI の値が大きくなるに従い発現頻度が高くなる傾向があることから、これらの患者では実体重に基づき投与量を算出したため過量投与となっている可能性が示唆されたこと、海外で肥満の影響を検討するために実施された臨床試験（添付資料ト-13: USA-227）において、肥満患者では

低血圧及び徐脈が非肥満患者よりも多く発現していること、実体重あたりの薬物動態パラメータ (CL、Vc 及び Vss) は肥満患者 (標準体重との差が 80 %以上) で非肥満患者より有意に低下しており、体重で補正しなかった薬物動態パラメータが各患者の実体重よりも標準体重と良い相関を示すことが明らかとなっていることから、過量投与を予防するため肥満患者では実体重よりも標準体重****に基づいて投与量を補正することが適切と判断したことを説明した。

機構は、以上について了承するが、上記を踏まえ添付文書での記載を適切に改めるよう指示し、麻酔導入時の通常用量は 0.5 µg/kg/分で、気管挿管時に強い刺激が予想される場合には 1.0 µg/kg/分とすることなどについて改訂された。また、機構は、肥満患者での投与量の妥当性、2 µg/kg/分で持続静脈内投与した際の安全性等については、製造販売後調査において、さらに検討する必要があると考える。

(4) 本剤の安全性について

1) 血圧低下について

機構は、国内第Ⅲ相臨床試験において血圧低下が高頻度に認められたことから、本剤の安全性を評価する上で問題がないか申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤は µ-オピオイド受容体に対して選択的に結合し、鎮痛作用及び鎮静作用を発揮するとともに、他のオピオイドと同様、血圧低下を引き起こすことも知られていることから、本剤と血圧低下との因果関係は否定できないと考えていること、実際に有害事象としての血圧低下は、国内第Ⅲ相比較臨床試験 (添付資料ト-3: GG084-JPN-03) の低用量群 (麻酔導入: 0.5 µg/kg/分、麻酔維持: 0.25 µg/kg/分) で 51.2 % (43/84 例)、高用量群 (麻酔導入: 1.0 µg/kg/分、麻酔維持: 0.5 µg/kg/分) で 49.4 % (41/83 例)、セボフルランとの併用について検討した国内一般臨床試験 (添付資料ト-4: GG084-JPN-04) では 46.3 % (37/80 例)、ASA 分類Ⅲの患者を対象とした国内一般臨床試験 (添付資料ト-5: GG084-JPN-05) では 73.3 % (11/15 例) で認められ、その多くの症例で本剤との因果関係は否定されていないこと、しかしながら、認められた血圧低下はいずれも軽度若しくは中等度の事象であり、重篤な事象は 1 例も認められなかったことなどを説明し、本剤投与中には血圧低下が高頻度で認められると考えられるが、血圧低下時には本剤の投与速度を調節する、あるいはエフェドリン等の救済処置薬を投与するなどにより適切に血圧を調節することが可能であり、臨床上特に問題はないと考えると説明した。

2) 腎・肝機能低下患者等へ投与した際の安全性について

機構は、腎・肝機能低下患者及び腎臓、肝臓が手術部位となる患者へ本剤を投与した場合の安全性等について、申請者の見解を求めた。

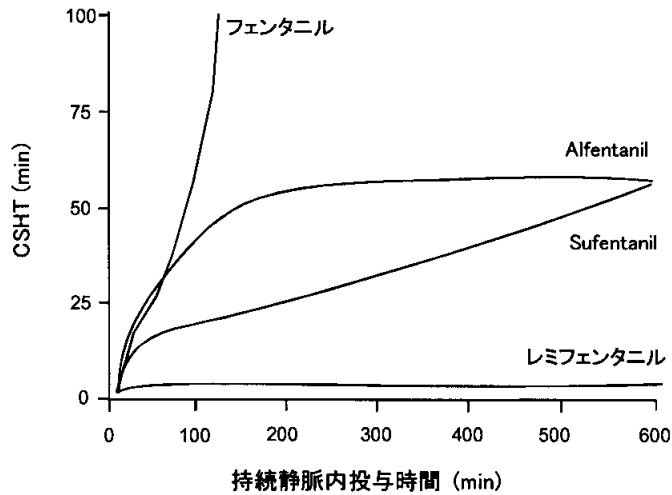
申請者は、本剤はフェンタニル等の類薬と異なり作用発現****及び消失が速やか****で調節性に優れ、

****: 標準体重換算式: 男性の標準体重 (kg) = 50 + (身長(cm)-150) / 2.5
女性の標準体重 (kg) = 45 + (身長(cm)-150) / 2.5

****: 作用発現が速やかな根拠として、申請者は、脳波を指標とした効果は投与後 2 分以内にピークに達すること (Shafer SL, *Acta Anaesthesiol Belg*, 49: 65-78, 1998) や全身麻酔を施行する患者で投与後 1 分以内に気管挿管した場合にも収縮期血圧上昇の抑制作用が認められたこと (添付資料ト-2: 084-02) をあげているが、機構は、既存製剤と比較してどの程度臨床的意義があるかについて明確にはなっていないと考える。

****: 本薬は血液中及び組織内の非特異的エステラーゼにより代謝され、本剤を日本人患者に持続静脈内投与した際の $t_{1/2}$ は二相性を示し、 $t_{1/2\alpha}$ は 1.30~2.30 分、 $t_{1/2\beta}$ は 12.62~16.48 分であった (へ項参照)。

血圧・心拍数を一定幅にコントロールすることが容易であり、手術侵襲刺激の変化が大きいと予測される患者、術中に血行動態が変動し易い患者（ASA 分類Ⅲ等のハイリスク患者）や虚血性心疾患を



有する患者等に有用であると考えられること、Context-Sensitive Half Time (CSHT: 血中又は作用部位における薬物濃度が 50 % 低下するまでの時間) は、左図のように持続静脈内投与時間にかかわらず約 3 分と類薬よりも短く一定していること、このため血液又は作用部位における濃度は、総投与時間の長さに関わりなく短時間で低下し、長時間投与後でも体内への蓄積性はなく、手術後の回復遅延が生じにくいと考えられること、実際に海外では腎機能低下患者(添

付資料ト-10: USA-210)、肝機能低下患者及び肝臓手術患者(添付資料ト-11: USA-211 及びト-12: USA-P24)を対象とした臨床試験が実施されており、未変化体の薬物動態に有意な変化はないことが確認されていること、ASA 分類Ⅲの患者を対象とした国内臨床試験(添付資料ト-5: GG084-JPN-05)では、腎機能低下患者 6 例、肝機能低下患者 3 例が組み入れられたが、本剤の有効性及び安全性に特に問題はなく、良好な麻酔維持管理が可能であったことを説明し、本剤をこれらの患者に投与した場合にも特に臨床上問題は無いと考えるが、本剤の作用消失が速やかであるため、術後の疼痛管理を適切に実施する必要があると考える旨を説明した。

機構は、上記(4)の1)及び2)について、現時点で特に問題は無いと考えるが、製造販売後調査の中で、さらに本剤の安全性について検討する必要があると考える。

(5) 術後鎮痛について

機構は、本剤が術後鎮痛に対して使用される可能性及び本剤の作用消失が急速であることを踏まえ、術後疼痛管理を適切に行うための対策について申請者の見解を示すよう求めた。

申請者は、海外で本剤は「手術直後における継続鎮痛」及び「集中治療における使用」の効能・効果で承認されており、手術直後から ICU への移行後にも本剤を鎮痛目的で使用する可能性があるが、本剤を術後鎮痛に用いるためには、抜管後にも呼吸抑制や無呼吸、筋硬直が生じることがないように徹底した管理が必要となるため、本剤を術後に継続投与することよりも他の術後鎮痛法に切り替えた方が良いという報告(Albrecht S et al, *Anaesthesia*, 55: 315-322, 2000)もあること、本邦においては術後鎮痛方法として硬膜外鎮痛法が汎用されているが、本剤は硬膜外及び硬膜下腔への投与が出来ないこと、静脈内投与する場合でも呼吸管理を行い、シリンジポンプを使用し医師による監視が必要なことから、医療現場で本剤が術後鎮痛に対して使用される可能性は低いと考えていることを説明した。

その上で申請者は、抜管後までオピオイド鎮痛薬の投与が制限されていた国内第Ⅲ相比較臨床試験(添付資料ト-3: GG084-JPN-03)での創部痛は 56.3% (94/167 例)で認められたが、手術終了前からオピオイド鎮痛薬の使用を可能とした国内第Ⅲ相のセボフルランとの併用試験(添付資料ト-4:

GG084-JPN-04) での創部痛発現率は 38.8 % (31/80 例) であり、本試験では治験担当医師の判断により、硬膜外鎮痛 (オピオイド含む)、オピオイドや NSAIDs の静脈内投与、NSAIDs の直腸内投与など、各種の術後鎮痛法が施されたことを説明し、使用する鎮痛薬や投与経路による鎮痛作用の発現時期と本剤の鎮痛作用の消失時期の兼ね合いを考慮し、本剤投与終了前から術後鎮痛を開始することで、術後の十分な疼痛管理が可能と判断していることを述べ、本剤が術後鎮痛に対して使用されることがないように、本剤の適正使用の推進を徹底し、他剤による術後疼痛管理を速やかに講じるよう、十分な情報提供を行う予定であることを説明した (なお、添付文書の「重要な基本的注意」の項では、術後の疼痛管理には、本剤の投与中止前若しくは直後から鎮痛剤を投与する必要がある旨が注意喚起されている)。

機構は、以上について了承するが、本剤の適正使用を徹底するため、正確かつ十分な情報が医療現場に提供される必要があると考える。

また機構は、本剤には添加物としてグリシンが含まれているが、海外では誤って硬膜外あるいはクモ膜下へ投与された症例も認められることから、当該事項について添付文書の「警告」で記載し注意喚起するよう指示し添付文書が改訂された。

その他、本剤が鎮痛目的で使用されることを明確化するため、効能・効果は「全身麻酔の導入及び維持」から「全身麻酔の導入及び維持における鎮痛」へと変更された。

3. 医薬品機構 (医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構、現・機構) による資料適合性調査結果及び機構の判断

(1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、一部に不適合があった (一部臨床試験での治験実施計画書からの逸脱等) が、提出された資料に基づき審査を行うことについては支障ないものと判断した。

2004 年 10 月 4 日付で追加提出された資料 (ト-4 及びト-5) に対しても、追加の書面による調査が実施され、その結果、特に重大な事項はなく提出された資料に基づき審査を行うことについては支障ないものと判断した。

(2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (添付資料ト-1 [審査過程での資料整理後ト-1]、ト-6 [審査過程での資料整理後ト-2]、ト-8 [審査過程での資料整理後ト-3] に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、一部で逸脱等が認められたが特に重大な事項はなく GCP 適合と判断された。

2004 年 10 月 4 日付で追加提出された資料 (ト-4 及びト-5) に対しても、追加の GCP 調査が実施され、その結果、症例報告書に合併症の記載がなされていない症例が認められたが、特に重大な事項はなく GCP 適合と判断された。

4. 機構における総合評価

提出された資料から、本剤の全身麻酔の導入及び維持における鎮痛に対する有効性は示されている

と判断するが、添付文書の「用法・用量」等の記載については整備が必要と考える。また、手術部位、術式、ASA 分類、年齢層等が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響、肥満患者での投与量の妥当性、 $2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ で持続静脈内投与した際の安全性等については、製造販売後調査において、さらに検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえ特に問題がないと判断できる場合には、本剤の輸入を承認して差し支えないと考える。

審査報告（2）

平成 18 年 6 月 30 日作成

専門協議における検討を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（機構）で以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

（1）製造販売後調査について

機構は、製造販売後に 3000 例を対象とした使用成績調査を実施、その中で高齢者、妊産婦、腎機能低下者、肝機能低下者における安全性、ASA 分類、肥満の程度、手術の種類、併用薬剤等が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響、高用量投与時の安全性、血圧低下の発現状況及びリスク要因等を適切に検討できるよう計画することを申請者に求めた。

申請者は、了承し、上記内容について検討できるよう調査項目、調査票等を作成すると説明した。

また、用法・用量について、麻酔導入で単回静脈内投与が必要な時間は、国内臨床試験での計画に合わせて 10 分以上経過した場合とすることについて改訂され、その他の記載についても既承認薬での記載などを参考に整備された。

なお、販売名「アルティバ」については、既承認の医薬品である「アルテルボ」、「アルテス」、「アルテジール」等と名称が類似しており、リスクマネージメントの観点から変更するよう指示したところ申請者より「アルチバ」に変更する旨説明があり、機構は了承した。また、一般名についても平成 18 年 3 月 31 日付薬食審査第 0331013 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「日本薬局方の日本名命名法の変更に伴う一般的名称（JAN）の取扱いについて」に基づき、申請時の「塩酸レミフェンタニル」は「レミフェンタニル塩酸塩」に変更された。

さらに、ウサギにおける器官形成期投与試験で観察された過剰肋骨の用量依存的に有意な増加については、母体毒性が胎児変異増加に関与している可能性も否定できず、毒性と解釈することが妥当との専門委員の意見も踏まえ、機構から無毒性量について見直すよう申請者に求めたところ、申請者は了承し F1 胎児の無毒性量は 0.01 mg/kg/日へ変更された。

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を下記のように整備し、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 6 年、原体は毒薬に、製剤は劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] 全身麻酔の導入及び維持における鎮痛

[用法・用量] 成人では他の全身麻酔剤を必ず併用し、下記用量を用いる。

麻酔導入：通常、レミフェンタニルとして 0.5µg/kg/分の速さで持続静脈内投与する。なお、ダブルルーメンチューブの使用、挿管困難等、気管挿管時に強い

刺激が予想される場合には、 $1.0\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ とすること。また、必要に応じて、持続静脈内投与開始前にレミフェンタニルとして $1.0\mu\text{g}/\text{kg}$ を30～60秒かけて単回静脈内投与することができる。ただし、気管挿管を本剤の投与開始から10分以上経過した後に行う場合には単回静脈内投与の必要はない。

麻酔維持: 通常、レミフェンタニルとして $0.25\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の速さで持続静脈内投与する。なお、投与速度については、患者の全身状態を観察しながら、2～5分間隔で25～100%の範囲で加速又は25～50%の範囲で減速できるが、最大でも $2.0\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ を超えないこと。浅麻酔時には、レミフェンタニルとして $0.5\sim 1.0\mu\text{g}/\text{kg}$ を2～5分間隔で追加単回静脈内投与することができる。